

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRISENOX 1 mg/mL IV İnfüzyonluk Konsantre Çözelti

Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

TRISENOX'ın 1 mL'si, 1 mg arsenik trioksit içerir.

Her 10 mL'lik çözelti, 10 mg arsenik trioksit içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit 12 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için konsantre çözelti

Steril, berrak, renksiz, sulu çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TRISENOX, yetişkin hastalarda, Pro-Miyelositik Lösemi/Retinoik-Asit-Reseptör-alfa (PML/RAR-alfa) geni varlığı ve/veya t(15; 17) translokasyon varlığı ile remisyon indüksiyonu ve konsolidasyon için endikedir.

- Akut promiyelositik lösemi tanısı konmuş olan 18 yaş ve üzerindeki yeni tanı konmuş düşük ila orta riskli (Lökosit sayısı $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) hastalarda all-trans retinoik asit ile kombine ya da monoterapi olarak kullanımda endikedir.
- Önceden retinoid ve kemoterapötik ajan içeren tedaviye yanıt vermeyen veya nüks gelişen akut promiyelositik lösemi olgularının tedavisinde endikedir.

TRISENOX'a karşı diğer akut miyelojen lösemi alt tiplerinin yanıt oranı incelenmemiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TRISENOX akut lösemi tedavisinde, tecrübeli doktor denetimi altında uygulanmalıdır ve Bölüm 4.4'te anlatılan özel gözlem prosedürleri izlenmelidir. Aynı doz, yetişkinler ve yaşlılar için önerilir.

Yeni tanı konmuş düşük ila orta riskli akut promiyelositik lösemi (APL)

İndüksiyon tedavi planı

TRISENOX, intravenöz yolla 0,15 mg/kg/gün dozda uygulanmalı ve günlük olarak, tam remisyon elde edilinceye kadar verilmelidir. 60. günde tam remisyon elde edilememişse doz uygulaması sonlandırılmalıdır.

Konsolidasyon planı

TRISENOX, intravenöz yolla 0,15 mg/kg/gün dozda uygulanmalı, haftada 5 gün verilmelidir. Tedavi, 4 hafta uygulamalı, 4 hafta uygulamaz olarak toplam 4 siklus boyunca sürdürülmelidir.

Relaps/refrakter akut promiyelositik lösemi (APL)

İndüksiyon tedavi planı

TRISENOX, tam remisyonu sağlanıncaya kadar (lösemik hücreler bulunmadan hücresel kemik iliğinde % 5'ten daha az blast olması), günlük 0,15 mg/kg/gün sabit dozunda intravenöz olarak uygulanır. Eğer tam remisyonu 50. günde sağlanamazsa, doz verilmesi kesilmelidir.

Konsolidasyon planı

Konsolidasyon tedavisine, indüksiyon tedavisinin tamamlanmasından 3-4 hafta sonra başlanmalıdır. TRISENOX haftada 5 gün, 2 günlük aralar verilerek, bunun 5 hafta tekrarlanmasıyla; 25 doz boyunca 0,15 mg/kg/gün dozunda, intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Dozun ertelenmesi, modifikasyonu ve yeniden başlatılması:

Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri'ne göre derecesi 3 veya daha büyük ve TRISENOX tedavisi ile ilişkili olabileceği düşünülen toksisite gözlenmesi durumunda, planlanmış olan tedavi bitiminden önceki herhangi bir anda; TRISENOX ile tedaviye kısa süreliğine ara verilmelidir. TRISENOX'a bağlı gelişen bu tür reaksiyonları gösteren hastalar, sadece toksik etki geçtikten sonra veya ara verilmesine neden olan anormalliğin normale dönmesinden sonra tedaviye devam etmelidir. Bu gibi vakalarda tedaviye, önceki günlük dozun % 50'si ile devam edilir. Eğer azaltılan dozda, tedaviye başlanılan 7 gün içerisinde toksik olaylar oluşmazsa; günlük doz, orijinal dozun % 100'üne tekrar çıkarılabilir. Yeniden toksisite gösteren hastalar tedaviden ayrılmalıdır.

Elektrokardiyogram (EKG), elektrolit anormallikleri, ve hepatotoksisite için Bölüm 4.4'e bakınız.

Uygulama şekli:

TRISENOX, intravenöz olarak 1-2 saat boyunca uygulanmalıdır. Eğer vazomotor reaksiyonlar gözlenirse, infüzyon süresi 4 saate kadar uzatılabilir. Santral venöz kateter gerekli değildir. Hastalar, yeterli gözlem sağlamak amacıyla ve hastalığın semptomlarından dolayı, tedavi başlangıcında hastaneye yatırılmalıdır.

Tıbbi ürünü uygulamadan önce hazırlamaya ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan bütün gruplarda ve böbrek yetmezliği olan bütün gruplarda veri olmadığı için; karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda TRISENOX kullanılırken dikkat edilmesi önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

17 yaşına kadarki çocuklarda, TRISENOX'un etkililiği ve güvenilirliği belirlenmemiştir. 5 ile 16 yaş arasındaki çocuklar için mevcut olan veriler Bölüm 5.1'de açıklanmıştır, ancak pozoloji ile ilgili herhangi bir öneri yapılamamıştır. 5 yaşının altındaki çocuklarda herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda kullanımıyla ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klinik olarak stabil olmayan APL hastaları özellikle risk altındadır ve bu durum hem hematolojik, hepatik, renal ve koagülasyon parametre testlerinin daha sık olmasını, hem de elektrolit ile glisemi düzeylerinin gözlenmesinin daha sık olmasını gerektirir.

Lökosit Aktivasyon Sendromu (APL Farklılaşma Sendromu)

TRISENOX ile tedavi gören, relaps/ refrakter durumda, APL hastalarının % 27'si; lökositoz ile birlikte görülen veya görülmeyen plevral veya perikardiyal efüzyonlar, pulmoner infiltratlar, kilo alma, dispne ve ateş ile karakterize olan APL farklılaşma sendromu veya retinoik-asit-akut promiyelositik lösemi (RA-APL) diye isimlendirilen sendroma benzer semptomlar geçirmiştir. Bu sendrom öldürücü olabilir. Yeni tanı konmuş ve TRISENOX ve all-trans-retinoik asit (ATRA) ile tedavi edilen APL hastalarının %19'unda, 5 şiddetli olgu dahil olmak üzere APL farklılaşma sendromu gözlenmiştir. Sendromu işaret eden ilk belirtilerde (açıklanamayan ateş, nefes darlığı ve/veya kilo alma, anormal göğüs oskültatuar bulguları veya radyografik anormallikler), lökosit sayısına bakılmaksızın TRISENOX tedavisi geçici olarak durdurulmalı ve hemen yüksek dozda steroid (günde iki defa, intravenöz olarak 10 mg deksametazon) başlanmalıdır ve en az 3 gün boyunca veya daha uzun süre, belirti ile semptomlar gidinceye kadar devam edilmelidir. Klinik olarak gerekçelendirildiği/gerekli görüldüğü takdirde, eşzamanlı diüretik tedavisi de tavsiye edilir. Hastaların büyük çoğunluğunda, APL farklılaşma sendromu tedavisi sırasında TRISENOX tedavisinin sonlandırılması gerekmemektedir. Belirti ve semptomlar hafifledikten sonra TRISENOX tedavisi ilk 7 gün sırasında önceki dozun %50'sinde devam ettirilebilir. Bunun ardından, önceki toksisitenin kötüleşmemesi durumunda TRISENOX yeniden tam dozajda devam ettirilebilir. Semptomların yeniden ortaya çıkması durumunda TRISENOX önceki dozaja düşürülmelidir. Yeni tanı konmuş APL hastalarında, indüksiyon tedavisi sırasında APL farklılaşma sendromu gelişimini önlemek için, TRISENOX uygulamasının ilk gününden indüksiyon tedavisinin son gününe kadar prednizon (indüksiyon tedavisi boyunca günde 0,5 mg/kg vücut ağırlığı) uygulanabilir. TRISENOX'dan dolayı oluşan lökosit aktivasyon sendromunun tedavisi sırasında, steroidlerin ve kemoterapinin birlikte uygulanması ile ilgili bir deneyim olmadığından, steroidler ile yapılan tedaviye kemoterapinin eklenmesi önerilmez. Pazarlama sonrası deneyimler, diğer tipte maligniteler görülen hastalarda benzer bir sendromun oluşabileceğini göstermektedir.

Elektrokardiyogram (EKG) Anormallikleri

Arsenik trioksit, QT aralığının uzamasına ve tam atriyoventriküler bloğa neden olabilir. QT uzaması, ölümcül olabilen torsade de pointes-tipi ventriküler aritmiye yol açabilir. Antrasiklinler ile yapılan önceki tedavi, QT uzama riskini artırabilir. Torsade de pointes riski; QT uzamasının büyüklüğü, Sınıf Ia ve III antiaritmikler (ör. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid), antipsikotikler

(ör. tiyoridazin), antidepresanlar (ör. amitriptilin), bazı makrolitler (ör. eritromisin), bazı antihistaminikler (ör. terfenadin ve astemizol), bazı kinolon antibiyotikleri (ör. sparfloksasin) ve QT aralığını uzatan diğer bazı ilaçlar (ör. sisaprid) gibi QT aralığını uzatan tıbbi ilaçların birlikte uygulanması, Torsade de pointes öyküsü, QT aralık uzamasının önceden var olması, konjestif kalp yetmezliği, amfoterisin B, potasyum tüketici diüretiklerin uygulanması ve hipokalemi veya hipomagnezemiye yol açan diğer durumlar ile ilişkilidir. Klinik çalışmalarda, relaps/ refrakter durumda, TRISENOX ile tedavi gören hastaların % 40'ı, 500 milisaniyeden büyük en az bir düzeltilmiş QT (QTc) aralık uzaması tecrübe etmişlerdir. QTc uzaması; TRISENOX infüzyonundan sonra 1 ile 5 hafta arasında gözlemiş ve TRISENOX infüzyonundan sonraki 8 haftanın sonunda esas değerine dönmüştür. Bir hasta (amfoterisin B de dahil olmak üzere; birlikte birçok tıbbi ürün alan), relaps APL için arsenik trioksit ile indüksiyon tedavisi sırasında, asemptomatik torsade de pointes geçirmiştir. Yeni tanı konmuş APL hastalarının %15,6'sında, ATRA ile kombinasyon halinde arsenik trioksit kullanımında QTc uzaması gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.1 “Yeni tanı konmuş, yüksek risk altında olmayan APL hastaları”). Yeni tanı konmuş bir hastada indüksiyon tedavisinin 3. gününde şiddetli QTc uzaması ve elektrolit anormallikleri görüldüğü için indüksiyon tedavisi sonlandırılmıştır.

EKG ve Elektrolit Gözlem Önerileri

TRISENOX ile tedaviye başlamadan önce, 12-lead EKG uygulanmalı ve serum elektrolitleri (potasyum, kalsiyum ve magnezyum) ile kreatinin değerlendirilmelidir; önceden bulunan elektrolit anormallikleri düzeltilmeli ve eğer mümkünse, QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünler kesilmelidir. Torsade de pointes risk faktörüne veya QTc uzaması risk faktörüne sahip hastalar, sürekli kardiyak gözlem (EKG) ile gözlenmelidir. 500 msec'den daha büyük QTc'ler için düzeltici ölçümler tamamlanmış olmalı ve TRISENOX kullanılması düşünülmeden önce seri EKG'ler ile QTc'ler yeniden değerlendirilmelidir. TRISENOX ile tedavi sırasında potasyum konsantrasyonları 4 mEq/L'den yüksek olmalı ve magnezyum konsantrasyonları 1,8 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır. Mutlak QT aralık değeri 500 msec'den daha büyük bir değere ulaşan hastalar, yeniden değerlendirilmeli ve bir arada bulunan risk faktörlerini düzeltmek için acil önlemler alınmalı; eğer risk faktörleri varsa, TRISENOX tedavisinin sürdürülüp sürdürülmeyeceği risk/yarar açısından değerlendirilmelidir. Eğer senkop, hızlı veya düzensiz kalp atışları gelişirse; hasta hastaneye yatırılmalı ve sürekli gözlenmelidir, serum elektrolitleri değerlendirilmeli ve TRISENOX tedavisi; QTc aralığı 460 milisaniye altına gerileyinceye, elektrolit anormallikleri düzelinceye ve senkop, düzensiz kalp atışları düzelinceye kadar geçici olarak kesilmelidir. İyileşmenin sağlanmasının ardından tedavi, önceki günlük dozun %50'si ile devam ettirilmelidir. Tedaviye azaltılmış dozda yeniden başlanmasından sonraki 7 gün içinde QTc uzaması tekrarlamadığı takdirde, TRISENOX tedavisi ikinci bir hafta boyunca 0,11 mg/kg vücut ağırlığı dozda uygulanabilir. Herhangi bir uzama olmazsa, günlük doz orijinal dozun % 100'üne kadar geri yükseltilebilir. İnfüzyon sırasında, QTc aralığı üzerine TRISENOX'un etkisi ile ilgili veri yoktur. Elektrokardiyogramlar haftada iki defa yapılmalı ve indüksiyon ile konsolidasyon sırasında klinik olarak stabil olmayan hastalar için daha sık olarak yapılmalıdır.

Hepatoksisite (derece 3 veya daha şiddetli)

Yeni tanı konmuş düşük ila orta risk altındaki APL hastalarının %63,2'sinde, TRISENOX'un ATRA ile kombinasyon halinde kullanıldığı indüksiyon veya konsolidasyon tedavisi sırasında derece 3 veya 4 hepatik toksik etkiler gelişmiştir. Ancak, toksik etkiler TRISENOX'a, ATRA'ya veya ikisine birden ara verildiğinde ortadan kalkmıştır. Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterlerine göre derece 3 veya daha şiddetli hepatoksisite görüldüğü takdirde, TRISENOX tedavisi planlanan tedavi sonundan önce durdurulmalıdır. Bilirubin ve/veya SGOT ve/veya alkali fosfataz düzeyleri normal üst limitin 4 katının altına düşer düşmez, TRISENOX tedavisi ilk 7 gün boyunca önceki dozun %50'sinde uygulanmalıdır. Bunun ardından, önceki toksisitenin kötüleşmemesi durumunda TRISENOX yeniden tam dozajda devam ettirilmelidir. Hepatotoksisite tekrar ortaya çıktığında, TRISENOX kalıcı olarak kesilmelidir.

Dozun ertelenmesi ve modifikasyonu

Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri'ne göre derecesi 3 veya daha büyük ve TRISENOX tedavisi ile ilişkili olabileceği düşünülen toksisite gözlenmesi durumunda, planlanmış olan tedavi bitiminden önceki herhangi bir anda; TRISENOX ile tedaviye kısa süreliğine ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.2.).

Laboratuvar Testleri

Hastanın hematolojik, hepatik, renal ve koagülasyon parametre testleri yanında elektrolit ve glisemi düzeyleri, haftada en az iki kere gözlenmelidir. Klinik olarak stabil olmayan hastalarda ise daha sık olmak üzere; indüksiyon fazı boyunca ve konsolidasyon fazı sırasında haftada en az bir kez gözlenmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Bütün böbrek yetmezliği olan gruplarda veri olmadığı için; böbrek yetmezliği olan hastalarda TRISENOX kullanılırken dikkat edilmesi önerilmektedir. Eğer doz ayarlaması gerekirse; ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardaki deneyimler, bunu belirlemek için yeterli değildir.

Diyaliz hastalarında TRISENOX kullanımı araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Bütün karaciğer yetmezliği olan gruplarda veri olmadığı için; karaciğer yetmezliği olan hastalarda TRISENOX kullanılırken dikkat edilmesi önerilmektedir. Eğer doz ayarlaması gerekirse; ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalardaki deneyimler, bunu belirlemek için yeterli değildir.

Yaşlı hastalar

Yaşlı popülasyonda TRISENOX kullanımı üzerine limitli klinik veriler vardır. Bu hastalarda dikkat edilmesi gerekir.

Hiperlökositoz

TRISENOX ile tedavi, bazı relaps/ refrakter APL hastalarda hiperlökositoz oluşması ($\geq 10 \times 10^3/\text{mL}$) ile ilişkilendirilebilir. Başlangıçtaki beyaz kan hücre sayısı (WBC) ile hiperlökositoz gelişimi arasında bir ilişki görülmediği gibi, esas WBC sayısı ve pik WBC sayısı arasında bir ilişki de görülmemektedir. Hiperlökositoz asla ek bir kemoterapi ile tedavi edilmez ve TRISENOX tedavisine devam edilerek çözülür. Konsolidasyon sırasında WBC sayısı, indüksiyon tedavisi sırasındaki kadar yüksek olmayıp, $< 10 \times 10^3/\text{mL}$ 'dir. Konsolidasyon sırasında sadece bir hastada WBC sayısı $22 \times 10^3/\text{mL}$ olmuştur. Yirmi relaps/ refrakter APL hasta (% 50) lökositoz geçirmiştir; fakat tüm hastalarda WBC sayısı, kemik iliği remisyonuna kadar azalmış veya normale dönmüştür ve sitotoksik kemoterapi veya lökoferez gerekmemiştir.

Yeni tanı konmuş düşük ila orta risk altındaki APL hastalarında, indüksiyon tedavisi sırasında 74 hastanın 35'inde (%47) lökositoz gelişmiştir (bkz. bölüm 5.1 "Yeni tanı konmuş, yüksek risk altında olmayan APL hastaları"). Ancak bütün olguların yönetimi hidroksiüre tedavisi ile başarıyla gerçekleşmiştir. Tedavinin başlatılmasından sonra sürekli lökositoz gelişen hastalara hidroksiüre verilmelidir. Hidroksiüre, lökosit sayısını $< 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ düzeyinde tutacak şekilde belirli bir dozda devam ettirilmeli ve bunun ardından azaltılarak kesilmelidir.

Tablo 1

Hidroksiüre uygulamasını başlatılması için tavsiye:	
WBC (Lökosit)	Hidroksiüre
10 – 50 x 10 ³ /μl	500 mg, günde 4 kez
> 50 x 10 ³ /μl	1000 mg, günde 4 kez

İkincil primer malignitelerin gelişimi

TRISENOX'un etkin maddesi, arsenik trioksit, bir insan kanserojenidir. İkincil primer malignitelerin gelişimi açısından hastalar izlenmelidir.

Bu tıbbi ürün her 10 mL'de 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez" kabul edilmektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TRISENOX ve diğer terapötik tıbbi ürünler arasında yürütülen farmakokinetik etkileşim üzerine resmi bir değerlendirme yoktur.

QT/QTc aralığının uzaması, hipokalemi veya hipomagnezemiye neden olduğu bilinen tıbbi ürünler

Arsenik trioksit ile tedavi sırasında QT/QTc uzaması beklenmektedir; ayrıca torsade de pointes ve tam kalp bloğu bildirilmiştir. Diüretikler ve amfoterisin B gibi hipokalemi veya hipomagnezemiye neden olduğu bilinen tıbbi ürünleri almış veya almakta olan hastalar, daha fazla torsade de pointes riski altındadır. Makrolit antibiyotikleri, antipsikotik tiyoridazin veya hipokalemi ya da hipomagnezemiye neden olduğu bilinen tıbbi ürünler gibi QT/QTc aralığını uzattığı bilinen diğer tıbbi ürünler ile TRISENOX birlikte kullanıldığında dikkat edilmesi önerilmektedir. QT uzatan tıbbi ajanlar hakkındaki ek bilgi, Bölüm 4.4.'te verilmektedir.

Diğer antilösemik tıbbi ürünler

Diğer antilösemik tıbbi ürünlerin etkinliği üzerine, TRISENOX'un etkisi bilinmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

TRISENOX ile tedavi sırasında hepatotoksik etkiler oluşabildiği için, hepatotoksik etkilere neden olduğu bilinen diğer tıbbi ürünler ile TRISENOX birlikte kullanıldığında dikkat edilmesi önerilmektedir.

Böbrek yetmezliği:

Bütün böbrek yetmezliği olan gruplarda veri olmadığı için; böbrek yetmezliği olan hastalarda TRISENOX kullanılırken dikkat edilmesi önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda, etkileşim çalışmaları üzerine veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan hem erkekler hem de kadınlar, TRISENOX ile tedavi boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

TRISENOX'un gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TRISENOX, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hayvan çalışmalarında, arsenik trioksidin embriyotoksik ve teratojenik olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3). Eğer bu

tıbbi ürün hamilelik sırasında kullanılacaksa veya bu ürünü alırken hasta hamile kalırsa, hasta fetusteki potansiyel zararlar konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Arsenik trioksit, anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Emen çocuklarda TRISENOX'dan dolayı ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle, uygulama öncesinde ve uygulama boyunca emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

TRISENOX ile yürütülen, klinik veya klinik olmayan fertilite çalışmaları bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRISENOX'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır veya önemsiz düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Klinik çalışmalarda relaps/ refrakter APL hastaların % 37'sinde, CTC derecesi 3 ve 4 olan ilgili advers reaksiyonlar oluşmuştur. En sık bildirilen reaksiyonlar; hiperglisemi, hipokalemi, nötropeni ve alanin amino transferaz (ALT)'da artıştır. Hematolojik değerlendirmelerde belirtildiği üzere, relaps/ refrakter APL hastalarının % 50'sinde lökositoz oluşmuştur.

Ciddi advers reaksiyonlar yaygın (% 1-10) olup, relaps/ refrakter popülasyon için beklenmedik bir durum değildir. TRISENOX ile ilişkili bu advers reaksiyonlar arasında şunlar bulunmaktadır: APL farklılaşma sendromu (3), lökositoz (3), uzamış QT aralığı (4, 1 tanesi torsade de pointes'li), atriyal fibrilasyon/ atriyal flutter (1), hiperglisemi (2) ve hemoraji, enfeksiyonlar, ağrı, diyare, bulantı ile ilişkili bir çeşit ciddi advers reaksiyonlar.

Genelde, tedaviye bağlı olarak meydana gelen advers reaksiyonlar zamanla azalma eğilimindedir; bu, relaps/ refrakter APL hastalarında altta yatan hastalığın düzelmesiyle ilişkili olabilir. Hastalar konsolidasyon ve idame tedavisinde, indüksiyondakine nazaran, daha az toksisite ile tolere etme eğilimindedirler. Bu, muhtemelen, tedavi kürünün başlangıcında kontrol edilemeyen hastalık sürecinin yan etkilerinin ve semptomlar ile ölümü kontrol etmek için gerekli çok sayıda ilacın birlikte kullanımının çelişmesine bağlıdır.

Yeni tanı konmuş düşük ila orta risk altındaki APL hastalarında all-trans retinoik asit (ATRA) + kemoterapi ile ATRA + arsenik trioksitin karşılaştırıldığı çok merkezli bir faz 3 non-inferiorite çalışmasında (Çalışma APL0406; bkz. bölüm 5.1), arsenik trioksit ile tedavi edilen hastalarda hepatik toksisite, trombositopeni, nötropeni ve QTc uzamasını içeren ciddi advers reaksiyonlar gözlenmiştir.

Advers reaksiyonların listelenmiş özeti

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, yeni tanı konmuş hastaların dahil edildiği APL0406 çalışmasında veya refrakter/relaps APL'si olan hastaların dahil edildiği klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası deneyimde bildirilmiştir. İstenmeyen etkiler, sistem organ ve sıklığı terim sistemi olan MedDRA ile ve refrakter/relaps APL'si olan 52 hastada TRISENOX klinik çalışmaları boyunca elde edilen sıklıklara göre aşağıda Tablo 2'de listelenmiştir. Sıklıklar şuna göre tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiye sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 2

	Tüm dereceler	Derece ≥ 3
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:		
Herpes zoster	Yaygın	Bilinmiyor
Sepsis	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Pnömoni	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları:		
Febril nötrope	Yaygın	Yaygın
Lökositoz	Yaygın	Yaygın
Nötrope	Yaygın	Yaygın
Pansitope	Yaygın	Yaygın
Trombositope	Yaygın	Yaygın
Anemi	Yaygın	Bilinmiyor
Lökope	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Lenfopeni	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları:		
Hiperglisemi	Çok yaygın	Çok yaygın
Hiperkalemi	Çok yaygın	Çok yaygın
Hipomagnezemi	Çok yaygın	Yaygın
Hipernatremi	Yaygın	Yaygın
Ketoasidozis	Yaygın	Yaygın
Hipermagnezemi	Yaygın	Bilinmiyor
Dehidratasyon	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Sıvı retansiyonu	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar:		
Konfüzyonel durum	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları:		
Parestezi	Çok yaygın	Yaygın
Sersemlik hissi	Çok yaygın	Bilinmiyor
Baş ağrısı	Çok yaygın	Bilinmiyor
Konvülziyon	Yaygın	Bilinmiyor
Göz hastalıkları:		
Bulanık görme	Yaygın	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar:		
Taşikardi	Çok yaygın	Yaygın
Perikardiyal efüzyon	Yaygın	Yaygın
Ventriküler ekstrasistol	Yaygın	Bilinmiyor
Kalp yetmezliği	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Ventriküler taşikardi	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar:		
Vaskülit	Yaygın	Yaygın
Hipotansiyon	Yaygın	Bilinmiyor
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar:		
Farklılaşma sendromu	Çok yaygın	Çok yaygın
Dispne	Çok yaygın	Yaygın
Hipoksi	Yaygın	Yaygın
Plevral efüzyon	Yaygın	Yaygın
Plöritik ağrı	Yaygın	Yaygın
Pulmoner alveoler hemoraji	Yaygın	Yaygın

Pnömonit	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar:		
Diyare	Çok yaygın	Yaygın
Kusma	Çok yaygın	Bilinmiyor
Bulantı	Çok yaygın	Bilinmiyor
Abdominal ağrı	Yaygın	Yaygın
Deri ve deri-altı doku hastalıkları:		
Prürit (kaşıntı)	Çok yaygın	Bilinmiyor
Kızarıklık	Çok yaygın	Bilinmiyor
Eritem	Yaygın	Yaygın
Yüzde ödem	Yaygın	Bilinmiyor
Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları:		
Miyalji	Çok yaygın	Yaygın
Artralji	Yaygın	Yaygın
Kemik ağrısı	Yaygın	Yaygın
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:		
Böbrek yetmezliği	Yaygın	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:		
Pireksi (ateş)	Çok yaygın	Yaygın
Ağrı	Çok yaygın	Yaygın
Yorgunluk	Çok yaygın	Bilinmiyor
Ödem	Çok yaygın	Bilinmiyor
Göğüs ağrısı	Yaygın	Yaygın
Titreme	Yaygın	Bilinmiyor
Araştırmalar:		
Artmış alanin aminotransferaz (ALT)	Çok yaygın	Yaygın
Artmış aspartat aminotransferaz (AST)	Çok yaygın	Yaygın
Elektrokardiyogram QT uzaması	Çok yaygın	Yaygın
Hiperbilirubinemi	Yaygın	Yaygın
Artmış kan kreatinin	Yaygın	Bilinmiyor
Kiloda artış	Yaygın	Bilinmiyor
Artmış gama-glutamilttransferaz (GGT)*	Bilinmiyor*	Bilinmiyor*

* CALGB çalışması C9710'da, kontrol kolunda hiç kimsede bulunmamasına karşı, TRISENOX konsolidasyon döngüsü (döngü 1 ve döngü 2) alan 200 hastanın haricinde, GGT'si artmış derece ≥ 3 olan 2 vaka bildirilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

Farklılaşma sendromu

TRISENOX tedavisi sırasında APL çalışmalarındaki relaps durumunda 52 hastanın 14'ünde, lökositozlu veya lökositoz olmadan; ateş, dispne, kilo alma, pulmoner infiltrat ve plevral ya da perikardiyal efüzyonlarla karakterize APL farklılaşma sendromunun bir veya daha fazla semptomu vardır (bkz. bölüm 4.4). İndüksiyon sırasında 27 hastada lökositoz ($WBC \geq 10 \times 10^3/mcL$) vardır ve bunlardan 4'ünün değeri $100.000/mcL$ 'nin üzerindedir. Çalışmada başlangıç beyaz kan hücre sayısı (WBC), lökositoz gelişimi ile ilişkili değildir ve konsolidasyon tedavisi sırasında WBC sayısı indüksiyondaki kadar yüksek değildir. Bu çalışmalarda, lökositoz kemoterapötik tıbbi ürünler ile tedavi edilmemiştir. Beyaz kan hücre sayısını düşürmek için kullanılan tıbbi ürünler, zaman zaman lökositozla ilgili toksisiteyi alevlendirmekte olup; etkili bir standart yaklaşım kanıtlanmamıştır. WBC sayısını düşürmek için kemoterapötik tıbbi ürünler ile tedaviyi takiben; insani amaçlı ilaca erken erişim programındaki bir hasta, lökositozla bağlı olan serebral infarktten ölmüştür. Sadece seçilen vakalarda müdahale edilerek, yaklaşımın gözlem şeklinde olması önerilmektedir.

Yeni tanı konmuş, düşük ila orta risk altındaki APL hastalarının %19'unda, 5 şiddetli olgu dahil olmak üzere APL farklılaşma sendromu gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Hemoraji ile ilgili Dissemine (Yaygın) İntravasküler Koagülasyon (DIC) nedeniyle pivotal çalışmalarda relaps durumunda mortalite çok yaygın (> % 10) olup; literatürde bildirilen erken ölümle örtüşmektedir.

Pazarlama sonrası deneyimde, TRISENOX ile tedavi edilen APL haricindeki malignitelerde de retinoik asit sendromu gibi bir farklılaşma sendromu rapor edilmiştir.

QT aralığı uzaması

Arsenik trioksit QT aralığı uzamasına neden olabilir (Bölüm 4.4'e bakınız). QT uzaması, öldürücü olabilen torsade de pointes-tipi ventriküler aritmiye yol açabilir. Torsade de pointes riski; QT uzamasının derecesi, QT uzatan tıbbi ürünlerle birlikte kullanılması, torsade de pointes öyküsü olanlar, önceden QT aralığı uzaması olanlar, konjestif kalp yetmezliği, potasyum atıcı diüretiklerin kullanılması veya hipokalemi ya da hipomagnezemiye neden olan diğer koşullar ile ilişkilidir. Relaps APL'nin arsenik trioksit ile indüksiyon tedavisi sırasında, bir hastada (amfoterisin B de dahil olmak üzere; birlikte birçok tıbbi ürün kullanan) asemptomatik torsade de pointes gelişmiştir. QT uzamasına dair başka kanıt olmasa da, bu kişi konsolidasyona tabi tutulmuştur.

Yeni tanı konmuş, düşük ila orta risk altındaki APL hastalarının %15,6'sında QTc uzaması gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.1). Bir hastada indüksiyon tedavisinin 3. gününde şiddetli QTc uzaması ve elektrolit anormallikleri görüldüğü için indüksiyon tedavisi sonlandırılmıştır.

Periferik nöropati

Parestezi/disestezi ile karakterize olan periferik nöropati yaygındır ve ortamdaki arseniğin iyi bilinen bir etkisidir. Sadece relaps/ refrakter APL'si olan hastalardan sadece ikisi bu yan etkiden dolayı tedaviyi bırakmış ve bunlardan biri, bir sonraki protokolda, ilave TRISENOX almaya devam etmiştir. Relaps/ refrakter APL hastalarının % 44'ü nöropati ile ilişkilendirilebilen semptomlar geliştirmiştir; bunların çoğu, hafif-orta dereceli ve TRISENOX tedavisinin kesilmesine bağlı olarak geri dönüşümlü olmuştur.

Hepatoksisite (derece 3-4)

Yeni tanı konmuş düşük ila orta risk altındaki APL hastalarının %63,2'sinde, TRISENOX'un ATRA ile kombinasyon halinde kullanıldığı indüksiyon veya konsolidasyon tedavisi sırasında derece 3 veya 4 hepatik toksik etkiler gelişmiştir. Ancak, toksik etkiler TRISENOX'a, ATRA'ya veya ikisine birden ara verildiğinde ortadan kalkmıştır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

Hematolojik ve gastrointestinal toksisite

Yeni tanı konmuş, düşük ila orta risk altındaki APL hastalarında, gastrointestinal toksisite, derece 3-4 nötropeni ve derece 3 veya 4 trombositopeni meydana gelmiş; ancak bunlar ATRA ile kombinasyon halinde TRISENOX ile tedavi edilen hastalarda ATRA + kemoterapi ile tedavi edilenlere kıyasla 2,2 kat daha az sıklıkta görülmüştür (bkz. bölüm 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı

Eğer ciddi akut arsenik toksisitesini akla getiren semptomlar (ör. konvülziyonlar, kas zayıflığı ve konfüzyon) görülüyorsa; TRISENOX hemen kesilmeli ve günde 1 g veya daha az (≤ 1 g) olan günlük dozdaki penisilamin ile şelat oluşturuvcu tedavi düşünülebilir. Penisilamin ile tedavi süresi, üriner arsenik laboratuvar değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Oral yolla ilaç kullanamayan hastalar için; hayatı tehdit edici toksisite hemen giderilene kadar, her 4 saatte bir intramüsküler olarak 3 mg/kg dozunda dimerkaprol uygulanması düşünülebilir. Daha sonra, günde ≤ 1 g olmak üzere, günlük dozda penisilamin verilebilir. Koagülopati varlığında, 5 gün boyunca her 8 saatte bir 350 mg/m² veya 10 mg/kg şelat oluşturuvcu ajan Dimerkaptosüksinik Asit Süksimerinin (DCI) oral olarak uygulanması ve sonra 2 hafta boyunca her 12 saatte bir uygulanması önerilir.

Şiddetli akut arsenik doz aşımı olan hastalar için diyaliz dikkate alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ajanlar
ATC kodu: L01XX27

Etki mekanizması:

TRISENOX'un etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Arsenik trioksit, *in-vitro* olarak NB4 insan promiyelositik lösemi hücrelerinde, apoptozun karakteristik özellikleri olan; morfolojik değişikliklere ve deoksiribonükleik asit (DNA) fragmentasyonuna neden olur. Arsenik trioksit aynı zamanda füzyon protein pro-miyelositik lösemi/retinoik asit reseptör-alfa (PML/RAR-alfa) degradesyonuna veya hasarına neden olur.

Klinik çalışmalar:

Yeni tanı konmuş, yüksek risk altında olmayan APL hastaları

All-trans-retinoik asit (ATRA) ile kombinasyon halinde uygulanan TRISENOX'un etkililiğinin ve güvenliliğinin ATRA + kemoterapi (örn. idarubisin ve mitoksantron) etkililiği ve güvenliliği ile karşılaştırıldığı kontrollü, randomize non-inferiorite bir Faz 3 klinik çalışmasında (Çalışma APL0406), TRISENOX, yeni tanı konmuş düşük ila orta riskte APL'si olan 77 hastada araştırılmıştır. Lösemik hücrelerde RT-PCR veya mikro noktalarla işaretlenmiş PML nükleer dağılım ile t(15; 17) veya PML-RAR α varlığı konfirme edilen yeni tanı konmuş APL'si olan hastalar dahil edilmiştir. t(11;17) (PLZF/RAR α) gibi varyant translokasyonları olan hastada herhangi bir veri mevcut değildir. Anlamli aritmi, EKG anomalileri (konjenital uzun QT sendromu, anlamli ventriküler ya da atriyal taşiaritmi, dinlenme esnasında klinik olarak anlamli bradikardi (kalp atım hızı dakikada 50'den daha az), EKG taramasında QTc > 450 milisaniye, sağ dal bloku ve sol ön hemiblok, bifasiküler blok) veya nöropatisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. ATRA + TRISENOX tedavi grubundaki hastalar, CR'ye kadar günlük 45 mg/m² oral ATRA ve günlük 0,15 mg/kg iv TRISENOX almıştır. Konsolidasyon sırasında, ATRA aynı dozda 2 hafta uygulamalı, 2 hafta uygulamasız periyotlarla toplam 7 siklus boyunca, TRISENOX ise aynı dozda haftanın 5 günü, 4 hafta uygulamalı, 4 hafta uygulamasız olarak 4 siklus boyunca uygulanmıştır. ATRA + kemoterapi tedavi grubundaki hastalar CR'ye kadar 2, 4, 6 ve 8. günde 12mg/m² iv idarubisin ve günlük 45 mg/m² oral ATRA almıştır. Konsolidasyon sırasında hastalar ilk 15 gün boyunca 1 ila 4. günde günlük 5 mg/m² idarubisin ve günlük 45 mg/m² ATRA almış, bunun ardından 15 gün boyunca 1 ila 5. günlerde 10 mg/m² iv mitoksantron ve günlük 45 mg/m² ATRA almış ve son olarak, 15 gün boyunca tek doz 12 mg/m² idarubisin ve günlük 45 mg/m² ATRA almıştır. Konsolidasyonun her bir kürü bir önceki kürün hematolojik iyileşmesi

gerçekleştğinde (nötrofil sayısının $> 1,5 \times 10^9/L$ ve trombositlerin $> 100 \times 10^9/L$ olması olarak tanımlanmaktadır) başlatılmıştır. ATRA + kemoterapi tedavi grubundaki hastalar aynı zamanda 2 yıl boyunca, günlük oral $50 \text{mg}/\text{m}^2$ 6-merkaptopürin, haftalık intramüsküler $15 \text{mg}/\text{m}^2$ metotreksat ve 3 ayda bir olmak üzere 15 gün boyunca günlük $45 \text{mg}/\text{m}^2$ ATRA içeren idame tedavisi almıştır.

Temel etkililik bulguları aşağıdaki Tablo 3'te özetlenmektedir:

Tablo 3

Sonlanım Noktası	ATRA + TRISENOX (n = 77) [%]	ATRA + Kemoterapi (n = 79) [%]	Güven aralığı (CI)	P değeri
2 yıllık olaysız sağkalım (EFS)	97	86	Farka ait %95 CI, 2-22 yüzdelik nokta	Eşit etkililik için $p < 0,001$ ATRA+TRISENOX'un üstünlüğü için $p = 0,02$
Hematolojik tam remisyon (HCR)	100	95		$p = 0,12$
2 yıllık genel sağkalım (OS)	99	91		$p = 0,02$
2 yıllık hastalıksız sağkalım (DFS)	97	90		$p = 0,11$
2 yıllık kümülatif relaps insidansı (CIR)	1	6		$p = 0,24$

APL = akut promiyelositik lösemi; ATRA = all-trans-retinoik asit

Relaps/ refrakter APL

TRISENOX; karşılaştırmalı olmayan, tek-kollu, açık etiketli iki çalışmada, öncesinde antrasiklin ve retinoid rejimi ile tedavi gören 52 APL'li hastada araştırılmıştır. Biri tek araştırmacı ile yapılan klinik çalışma (n=12) ve diğeri ise çok merkezli, 9-merkezli çalışmadır (n=40). İlk çalışmada hastalar, TRISENOX'tan ortalama $0,16 \text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ dozda ($0,06-0,20 \text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ aralığında) alırken; çok merkezli çalışmadaki hastalar, $0,15 \text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ 'lük sabit dozda almışlardır. TRISENOX; maksimum 60 gün olmak üzere, kemik iliği lösemik hücrelerden arınıncaya kadar, 1-2 saat üzerinde intravenöz olarak uygulanmıştır. Tam remisyonu olan hastalar, 5 haftalık döngü üzerinden 25 ilave doz için, TRISENOX ile konsolidasyon tedavisi almışlardır. Konsolidasyon tedavisi; tek merkezli çalışmada indüksiyondan 6 hafta (3-8 hafta aralığında) sonra, çok merkezli çalışmada ise 4 hafta (3-6 hafta aralığında) sonra başlamıştır. Tam remisyon (CR); kemik iliğinde görülebilir lösemik hücrelerin yokluğu ve platelet ile beyaz kan hücrelerinin periferik iyileşme olarak tanımlanır.

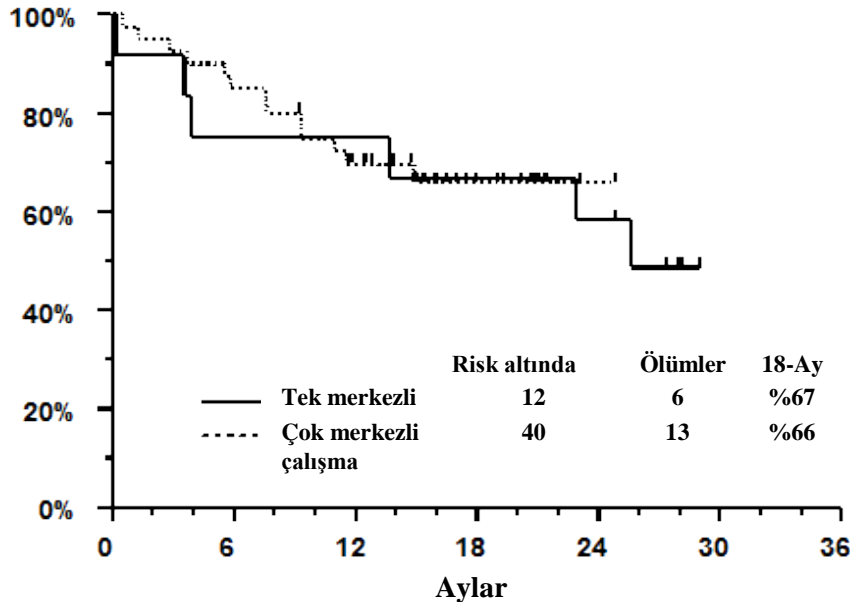
Tek merkezli çalışmadaki hastalarda 1-6 ön tedavi rejimini takiben relaps oluşurken, 2 hastada da kök hücre transplantasyonunu takiben relaps oluşmuştur. Çok merkezli çalışmadaki hastalarda; 1-4 ön tedavi rejimini takiben relapslar olmuştur ve 5 hastada ise kök hücre transplantasyonunu takiben relapslar vardır. Tek merkezli çalışmada ortalama yaş 33 yıldır (yaş aralığı: 9-75). Çok merkezli çalışmada ortalama yaş 40 yıldır (yaş aralığı: 5-73).

Tablo 4:

	Tek merkezli çalışma N= 12	Çok merkezli çalışma N= 40
TRISENOX Dozu mg/kg/gün (ortanca, aralık)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Tam remisyon	11 (% 92)	34 (% 85)
Kemik iliği remisyonuna kadar süre (ortanca)	32 gün	35 gün
Tam remisyona kadar süre (ortanca)	54 gün	59 gün
18 aylık hayatta kalma	% 67	% 66

Tek merkezli çalışma 2 pediyatrik hasta (<18 yaş) içermektedir ve her ikisinde de tam remisyon sağlanmıştır. Çok merkezli çalışma 5 pediyatrik hasta (< 18 yaş) içermektedir ve 3'ünde tam remisyon sağlanmıştır. 5 yaşından küçük çocuklar tedavi edilmemiştir.

Konsolidasyon sonrası izleme (follow-up) tedavisinde; tek merkezli çalışmadan 7 hasta ve çok merkezli çalışmadan 18 hasta, TRISENOX ile idame tedavisi almıştır. Tek merkezli çalışmadan 3 hasta ve çok merkezli çalışmadan 15 hasta, TRISENOX'u tamamladıktan sonra kök hücre transplantasyonu almıştır. Kaplan-Meier ortalama tam remisyon süresi; tek merkezli çalışma için 14 aydır ve çok merkezli çalışma için buna erişilememektedir. En son izlemede; tek merkezli çalışmadaki 12 hastanın 6'sı 28 aylık (25-29 ay aralığında) ortalama izleme süresi ile yaşamıştır. Çok merkezli çalışmadaki 40 hastanın 27'si, 16 aylık (9-25 ay aralığında) ortalama izleme süresi ile yaşamıştır. Her çalışma için 18 aylık sağkalımın Kaplan-Meier değerlendirmesi aşağıda gösterilmiştir.



Normal bir genotipe dönüşmesinin sitogenetik doğrulaması ve PML/RAR α 'nın normale dönüşümünün Ters Transkriptaz - Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) tespiti Tablo 5'de gösterilmiştir.

TRISENOX tedavisi sonrası sitogenetik:

Tablo 5

	Tek Merkezli Pilot Çalışması Tam remisyon ile N= 11	Çok Merkezli Çalışma Tam remisyon ile N= 34
Konvansiyonel sitogenetik [t(15; 17)]		
Yok	8 (% 73)	31 (% 91)
Mevcut	1 (% 9)	% 0
Değerlendirilebilir değil	2 (% 18)	3 (% 9)
PML/RAR α için RT-PCR		
Negatif	8 (% 73)	27 (% 79)
Pozitif	3 (% 27)	4 (% 12)
Değerlendirilebilir değil	0	3 (% 9)

Yanıtlar; 6-75 yaş aralığındaki, test edilen tüm yaş gruplarında izlenmiştir. Yanıt oranı, her iki cinsiyet için de benzerdir. t(11;17) ve t(5;17) kromozomal translokasyon içeren varyant APL üzerine TRISENOX'un etkileri ile ilgili deneyim elde edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklardaki deneyim sınırlıdır. 0,15 mg/kg/gün'lük tavsiye edilen dozda TRISENOX ile tedavi edilen 18 yaş altındaki (5-16 yaş aralığındaki) 7 hastanın 5'i tam bir yanıtı ulaşmıştır (bkz. bölüm 4.2.).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Arsenik triksidin inorganik, liyofilize formu; çözelti içerisine konulduğunda, hızlıca hidrolize ürün olan arsenöz aside (As^{III}) dönüşür. As^{III} , arsenik triksidin farmakolojik olarak aktif olan şeklidir.

Dağılım:

İhmal edilebilir düzeyde proteinlere bağlanmasıyla dokular içerisinde belirgin bir şekilde dağılıma gösterdiği için As^{III} 'ün dağılım hacmi (Vd) büyüktür (>400 L). V_d aynı zamanda ağırlığa da bağlı olup, vücut ağırlığının artmasıyla artar. Toplam arsenik başlıca karaciğerde, böbrekte, kalpte ve daha az olarak da akciğer, saç ve tırnaklarda birikmektedir.

Biyotransformasyon:

Arsenik triksidin metabolizması; başlıca karaciğerde, hem arsenik triksidin aktif türevi olan arsenöz asit (As^{III})'in arsenik asite (As^V) oksidasyonunu, hem de monometilarsenik asite (MMAV) ve dimetilarsenik asite (DMAV) metiltransferaz aracılığıyla oksidatif metilasyonu kapsamaktadır. Beş değerlikli (pentavalent) metabolitler olan MMAV ve DMAV'nin, plazmada ortaya çıkması yavaştır (Arsenik triksidin ilk uygulandıktan yaklaşık 10-24 saat sonra). Ancak, uzun olan yarılanma ömürleri dolayısıyla; birikme, As^{III} 'ün yaptığına kıyasla, multiple dozlamaya daha çok bağlıdır. Bu metabolitlerin birikme (akümülyasyon) derecesi, dozlama rejimine bağlıdır. Tek doz uygulama ile karşılaştırıldığında, multiple dozlamadan sonraki birikme yaklaşık 1,4 ila 8 katı kadardır. As^V , plazma içerisinde nispeten düşük seviyelerde bulunur.

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* enzimatik çalışmalar; 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11 gibi başlıca sitokrom P450 enzimlerinin substratları üzerine,

arsenik trioksidin inhibitör aktivitesinin bulunmadığını göstermiştir. P450 enzimlerinin substratları olan ilaçların TRISENOX ile etkileşmesi beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Uygulanan TRISENOX dozunun yaklaşık olarak % 15'i, değişmeyen As^{III} olarak idrar ile birlikte atılmaktadır. As^{III}'ün metillenmiş metabolitleri (MMA^V ve DMA^V), başlıca idrar ile atılmaktadır. As^{III}'ün plazma konsantrasyonu, 10-14 saatlik ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü ile bifazik şekilde pik plazma konsantrasyonunun altına düşer. 7-32 mg'lık (0,15 mg/kg olarak uygulanan) tek doz üzerinden As^{III}'ün toplam klerensi 49 L/s olup, renal klerensi 9 L/s'dir. Klerens, çalışılan doz aralığında uygulanan doza veya kişinin ağırlığına bağlı değildir. MMA^V ve DMA^V metabolitlerinin tahmin edilen ortalama terminal eliminasyon yarı ömürleri sırayla; 32 saat ve 70 saattir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 50-80 mL/dk) veya orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-49 mL/dk) olan hastalarda, As^{III}'ün plazma klerensi değişmemiştir. Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30 mL/dk'dan daha az) olan hastalarda As^{III}'ün plazma klerensi, normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile kıyaslandığında % 40 daha azdır (bkz. bölüm 4.4.).

MMA^V ve DMA^V'ye sistemik maruziyet, böbrek yetmezliği olan hastalarda daha fazla olma eğilimindedir. Bunun klinik açıdan önemi bilinmemektedir; ancak artmış bir toksisite görülmemiştir.

Karaciğer Yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hepatoselüler karsinomlu hastalardan elde edilen farmakokinetik veri, haftada iki kez yapılan infüzyonları takiben As^{III} veya As^V'ün birikmediğini göstermiştir. AUC normalize edilmiş doz (her mg doz başına) aracılığıyla belirlenene göre karaciğer fonksiyon seviyesinin azalması ile, As^{III}, As^V, MMA^V veya DMA^V'ye sistemik maruziyette artışa karşı belirgin bir eğilim elde edilmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

7-32 mg aralığındaki (0,15 mg/kg olarak uygulanan) toplam tek dozda, sistemik maruziyet (AUC) doğrusal olarak görünmektedir. As^{III}'ün pik plazma konsantrasyonunda bifazik şekilde azalma ve daha yavaş bir terminal eliminasyon fazını takiben hızlı bir başlangıç distribüsyon fazı ile karakterizedir. Günlük (n=6) veya haftada 2 kere olan (n=3) rejimde, 0,15 mg/kg olarak uygulandıktan sonra; tek infüzyon ile kıyaslandığında, yaklaşık 2 kat As^{III} biriktiği gözlenmiştir. Bu birikme, tek doz sonuçlarına göre beklenenden biraz daha çoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlardaki arsenik trioksidin limitli sayıda üreme toksisite çalışması, önerilen klinik dozun 1-10 katı uygulandığında (mg/m²), embriyotoksisite ve teratojenite (nöral tüp defektleri, anoftalmi ve mikroftalmi) göstermektedir. TRISENOX ile fertilité çalışmaları yürütülmemiştir. Arsenik bileşikleri, *in vivo* ve *in vitro* olarak memeli hücrelerin morfolojik transformasyonlarını ve kromozomal bozuklukları indükler. Resmi bir arsenik trioksit karsinojenite çalışması yapılmamıştır. Ancak, arsenik trioksit ve diğer inorganik arsenik bileşikleri insan karsinojenleri olarak kabul edilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit
Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı olarak)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından; bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler haricinde, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

48 aydır.

İntravenöz çözeltiler içerisinde seyreltikten sonra TRISENOX, 15-30 °C'de 24 saat ve buzdolabında (2-8°C) 48 saat süresince kimyasal ve fiziksel olarak dayanıklıdır.

Mikrobiyolojik olarak değerlendirildiğinde, ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmayacaksa, kullanmadan önce geçerli saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır; eğer seyreltme işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmazsa, normalde 2-8 °C'de 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Dondurmayınız.
Seyreltilen steril ürünün saklanmasına yönelik özel tedbirler için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.6 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 adet 10 mL'lik Tip I borosilikat cam ampullerde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklar Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

TRISENOX'un hazırlanması:

Herhangi bir koruyucu madde bulunmadığı için, TRISENOX'un kullanımı boyunca aseptik teknik kesinlikle uygulanmalıdır.

TRISENOX, ampulden çekildikten hemen sonra, 50 mg/mL (% 5) glukoz enjeksiyonluk çözeltisinin veya 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisinin 100-250 mL'si ile seyreltilmelidir. Sadece tek bir kullanım içindir. Her bir ampulün kullanılmayan kısımları uygun olarak atılmalıdır. Daha sonraki uygulamalar için, herhangi bir kullanılmayan kısım saklamayınız. TRISENOX, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalı veya aynı intravenöz yol kullanılarak birlikte uygulanmamalıdır.

TRISENOX, intravenöz olarak 1-2 saat boyunca uygulanmalıdır. Eğer vazomotor reaksiyonlar gözlenirse, infüzyon süresi 4 saate kadar uzatılabilir. Santral venöz bir kateter gerekmemektedir.

Seyreltilen çözelti berrak ve renksiz olmalıdır. Tüm parenteral çözeltiler, partiküler madde ve uygulamadan önce renklenme açısından görsel olarak incelenmelidir. Yabancı partikül madde bulunması halinde müstahzarı kullanmayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. AŞ.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad.
Buyaka 2 Sitesi No:8 C-Blok Kat:3
Ümraniye / İstanbul
Tel: (0216) 656 67 00
Faks: (0216) 290 27 52

8. RUHSAT NUMARASI

2017/86

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24/02/2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ